

## 心外膜下脂肪の炎症基質に着目した冠動脈粥腫および弁膜石灰化への分子的アプローチ

北川知郎

広島大学大学院医系科学研究科 循環器内科学

### 【研究の背景】

心外膜下脂肪組織(epicardial adipose tissue: EAT)の増加が冠動脈粥腫の進展やその脆弱性と関連することを報告されているが、一方でEATが炎症やケミカルメディエーター放出を通して冠動脈や心臓弁膜に直接的に影響を及ぼし、冠動脈・弁膜疾患の病態形成に重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。我々やその他のグループから EAT の炎症基質が冠動脈硬化進展に寄与していることを示唆するデータが発表されている<sup>1-3)</sup>。しかし、EAT の悪玉内臓脂肪たる根拠や臨床診断や治療の標的としてのコンセンサスは得られておらず、実臨床での EAT の評価法、解釈法は確立されていない。

一方、研究応募者はこれまでに、炎症細胞や微小血管内皮細胞に発現するインテグリン  $\alpha_v\beta_3$  を標的化するアミノ酸配列 Arg-Gly-Asp(RGD)を基にした PET トレーサー ( $^{18}\text{F}$ -FPPRGD2)を利用し、血管病イメージングに関する基礎データを報告した<sup>4)</sup>。この経験から、血管病変に特異性が高いバイオトレーサーとして、 $^{18}\text{F}$ -フッ化ナトリウム(NaF)に着眼した。NaF は炎症刺激により活性化した血管壁石灰化病変を標的化する PET トレーサーであるが、NaF PET による分子イメージングを EAT の病原性やそれに関連する心血管病の解析に適用する試みは報告がない。

### 【目 的】

本研究では、画像ツールを用いた冠動脈粥腫および心臓弁膜石灰化の臨床的病態評価と、EAT の分子生物学的解析を対比することにより、EAT が新たに治療標的とすべき悪玉内臓脂肪であるという仮説を検証し、その病原性の本質を明らかにする。また、新規バイオトレーサーを用いた次世代分子イメージングを活用し、EAT の炎症基質に着目した新たな予防的治療戦略を模索する。

### 【方 法】

- 1) 心臓手術予定患者において、術前 CT 画像による EAT 解析、Agatston 法による冠動脈石灰化スコア、狭窄率、プラーク解析を行った。さらに、大動脈弁および僧帽弁の石灰化病変の有無と性状(CT 値と volume)について解析した。
- 2)  $^{18}\text{F}$ -NaF 用いた冠動脈 PET 検査を施行する。冠動脈プラーク検出部位と弁膜石灰化病変の最大 PET 信号強度(maximum standardized uptake value)と灌流血液信号で標準化した maximum tissue/background ratio(TBR<sub>max</sub>)を測定した。
- 3) 開心術時に EAT 検体を採取し、免疫染色およびリアルタイム PCR 法による組織学的解析を行った。  
上記の CT、PET 画像および組織学的データの対比を通して、EAT の炎症基質や新規分子イメージングの臨床的意義を検証した。

### 【結 果】

①EAT 採取検体の組織学的データを用いた検討により、新たに以下のデータを取得した。対象 45 症例(冠動脈バイパス術症例 18 例、その他 27 例)において、術前 CT での EAT 容量、冠動脈カルシウムスコア、冠動脈ハイリスクプラークの有無を

評価し、術中採取した EAT 検体におけるリアルタイム PCR 法による IL-1 $\beta$  発現レベル測定を行った。その結果、手術適応やカルシウムスコアによる層別化において EAT の IL-1 $\beta$  発現に差はなかったが、ハイリスクプラークを有する群においては有意に IL-1 $\beta$  発現が亢進していることを見出した。

②NaF PET 画像研究に関する以下の結果を得た。心臓 CT との対比を通し、大動脈弁石灰化(Aortic valve calcification, AVC)と冠動脈プラークにおける  $^{18}\text{F}$ -NaF 信号を同時に検討した。対象 25 症例において、心臓 CT での AVC score および CT 値、volume は PET での AVC NaF 信号と相関を認めた。CT 上のハイリスクプラークを有する症例では AVC NaF 信号が有意に上昇していた。患者毎の冠動脈プラーク最大 NaF 信号は、AVC NaF 信号と相関を認めた。また、心臓 CT フォローを施行した 11 症例では、ベースの AVC NaF 信号が AVC score の経時的上昇と正の相関を示した。

③CT を用いた EAT 解析と PET 上の冠動脈プラーク  $^{18}\text{F}$ -NaF 信号を比較検討し、以下の結果を得た。対象 40 症例において、心臓 CT で計測された EAT 容量はプラーク  $^{18}\text{F}$ -NaF 信号と関連がなかったが、プラーク周囲 EAT の CT 値とプラーク  $^{18}\text{F}$ -NaF 信号は正の相関を呈し、冠動脈狭窄やハイリスクプラークで補正した多変量解析においても、プラーク周囲 EAT の CT 値上昇がプラーク  $^{18}\text{F}$ -NaF 信号亢進の有意な予測因子であった。

## 【考 察】

①IL-1 $\beta$  を標的化した抗炎症治療が心血管イベントを抑制した研究結果が報告されていることから、EAT が IL-1 $\beta$  発現などの分子機序を通して冠動脈疾患の進展に関与している可能性が示唆される。本結果は、EAT 病原性を証明する新たなエビデンスと考えられる。

② $^{18}\text{F}$ -NaF PET によって評価した AVC の活動性は冠動脈硬化症の進展と関連し、さらに AVC NaF 信号は将来的な AVC 進展の予測指標となりうることが示唆される。

③EAT の CT 値上昇は脂肪組織の炎症亢進を示唆しているとされ、冠動脈プラーク周囲 EAT の CT 値上昇が  $^{18}\text{F}$ -NaF が集積する不安定な炎症亢進プラークと関連しているメカニズムが考えられる。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

①EAT の IL-1 $\beta$  発現等の分子機序を標的とした抗炎症治療の開発に繋がる可能性がある。本研究結果は学会発表ならびに論文報告に向けて準備中。

② $^{18}\text{F}$ -NaF PET は AVC に対する新たなイメージングツールとして、その分子的性状と進展リスクの評価に活用できることが期待される。本研究結果は英論文として発表済み<sup>5)</sup>。

③EAT の CT 値上昇は、冠動脈プラークにおける  $^{18}\text{F}$ -NaF 集積の予測に活用できる可能性があり、心臓 CT と  $^{18}\text{F}$ -NaF PET の連携による新たな画像診断ストラテジー構築に繋がる可能性がある。本研究結果は国内外の学会発表を経て、論文投稿中。

## 【参考・引用文献】

1. Kitagawa T, et al. The relationship between inflammation and neoangiogenesis of epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis based on computed tomography analysis Atherosclerosis. 2015;243:293-9.
2. Kitagawa T, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene expression in epicardial adipose tissue is related to coronary atherosclerosis assessed by computed tomography. J Atheroscler Thromb 2018;25:269-80.
3. Senoo A, Kitagawa T, et al. Association between histological features of epicardial adipose tissue and coronary plaque characteristics on computed tomography angiography. Heart Vessels 2018;33:827-36.
4. Kitagawa T, et al. Integrin-targeted molecular imaging of experimental abdominal aortic aneurysms by  $^{18}\text{F}$ -labeled Arg-Gly-Asp positron emission tomography. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:950-6.
5. Nakamoto Y, Kitagawa T, et al. Clinical implications of  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride uptake in subclinical aortic valve calcification: its relation to coronary atherosclerosis and its predictive value. J Nucl Cardiol, 2019, in press.